

Mémoire de Maîtrise en Médecine No 5707

**Anomalies structurelles du pallidum interne, phénotype  
moteur et réponse à la stimulation cérébrale profonde :  
étude de corrélation dans une cohorte de patients  
porteurs de dystonies généralisées**

(Globus pallidus structural alterations, motor phenomenology and  
response to deep brain stimulation: a correlation study in a cohort of  
subjects with generalized dystonia)

**Étudiant**

Montavon Arnaud

**Tutrice**

Bloch Jocelyne

Département de Neurochirurgie du CHUV

**Co-tutrice**

Cif Ana-Laura

Département de Neurochirurgie CHU Montpellier

**Expert**

Ghika Joseph-André

Département de Neurologie de Sion

Lausanne, 15.01.2019

## Remerciements

Je remercie tout d'abords ma co-tutrice Cif Ana-Laura pour son investissement, sa patience, son travail et son accompagnement tout le long de ce mémoire. Je remercie mon expert Ghika Joseph-André pour ses corrections et ses remarques pertinentes. Je remercie ma tutrice Bloch Jocelyne qui a permis la réalisation de ce travail « international ». Pour finir, je remercie ma famille pour son soutien dans mes études.

## Table des matières

ABSTRACT .....	4
INTRODUCTION .....	5
MATERIEL ET METHODE.....	12
RESULTATS .....	14
DISCUSSION .....	24
CONCLUSION .....	30
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	31
ANNEXES.....	32

## ABSTRACT

La dystonie représente le troisième mouvement anormal le plus fréquent tous âges confondus, après le tremblement et le parkinson. Le terme de dystonie décrit à la fois un symptôme et une maladie appartenant à un ensemble de syndromes neurologiques. La stimulation cérébrale profonde (SCP) appliquée notamment au globus pallidus interne (GPi) s'est avérée être le traitement symptomatique le plus efficace dans les formes généralisées et segmentaires de dystonie. Actuellement aucune étude d'envergure n'a adressé spécifiquement la question des corrélations entre les anomalies structurales du GPi et la phénoménologie motrice d'une part et d'autre part, de l'impact des anomalies structurales du GPi sur les résultats de la SCP dans les syndromes dystoniques. Ceux sont les deux objectifs de ce travail.

### Matériel et Méthode :

Nous avons effectué une étude observationnelle rétrospective sur une cohorte de sujets traités par SCP pour un syndrome dystonique généralisé. L'évaluation du phénotype moteur a été réalisée à l'aide d'une grille d'évaluation motrice du phénotype (GEMP). L'IRM encéphalique a été analysé pour documenter des anomalies de volume et de signal du pallidum interne.

### Résultats :

La cohorte comportait 40 sujets, 21 femmes et 19 hommes. L'âge moyen de début des symptômes était de 7,5 ans et l'âge moyen à la SCP était de 15,5 ans.

La grille d'évaluation motrice du phénotype (GEMP) a permis de répertorier les conditions de survenue, la distribution, les caractéristiques de la dystonie et des mouvements anormaux associés. Nous n'avons pas identifié de différence significative ( $p=0,981$ ) pour les scores BFMDRS moteurs préopératoires et du dernier suivi ( $p=0,434$ ) entre les deux groupes (groupe A: sans anomalie du GPi, groupe B: avec anomalie du GPi). Cependant à un an de suivi sous SCP, nous avons trouvé une différence significative ( $p=0,0157$ ) entre les scores moteurs BFMDRS (groupe A,  $14,84 \pm 14,8$ ; groupe B :  $31,3 \pm 13,7$ ).

Les scores moteurs de dystonie aux différents moments du suivi sont expliqués par des variables différentes. La sévérité préopératoire est expliquée principalement par l'âge auquel la dystonie a été responsable d'un retentissement fonctionnel (37%) et l'âge de début des symptômes (35%). A 6 mois de traitement par SCP, la durée de la maladie avant la chirurgie (16%) et l'âge à la chirurgie (8%) étaient les principales variables expliquant le score moteur BFMDRS. A un an, correspondant à l'état d'équilibre sous SCP, les variables principales sont la durée de la maladie avant la chirurgie (30,8%) et l'étiologie (7%). Au dernier suivi, le type d'évolution de la dystonie (20%) et la présence de signes associés (ataxie) (15,7%) expliquent le mieux la sévérité du score.

Chez les sujets porteurs de syndromes dystoniques, les anomalies structurales pallidales sont plus susceptibles d'être associées à une bradykinésie, à une atteinte dystonique crânienne et à une réponse plus limitée à la SCP.

### Conclusion :

Ce travail ouvre le champ d'investigation notamment à l'application de la GEMP au suivi postopératoire, permettant de documenter l'évolution non seulement de la dystonie généralisée mais aussi des mouvements associés aux syndromes dystoniques combinés ou complexes.

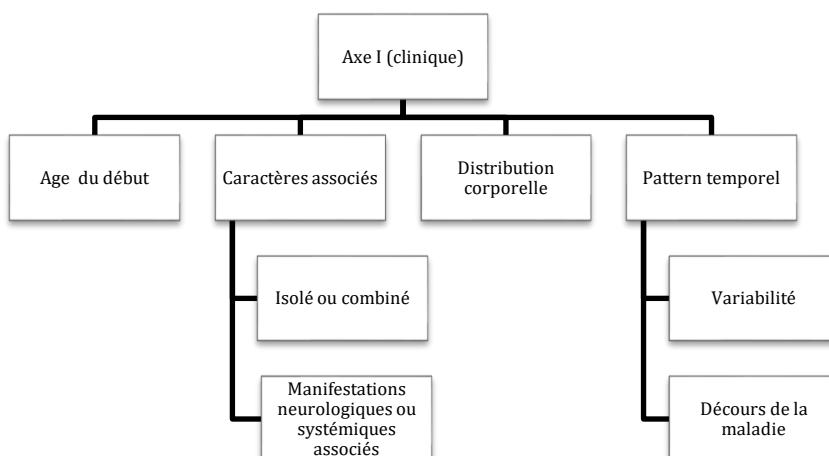
**MOT-CLES : Dystonie combinée, Dystonie complexe, Évaluation phénotype moteur, Globus pallidum interne, Stimulation cérébrale profonde**

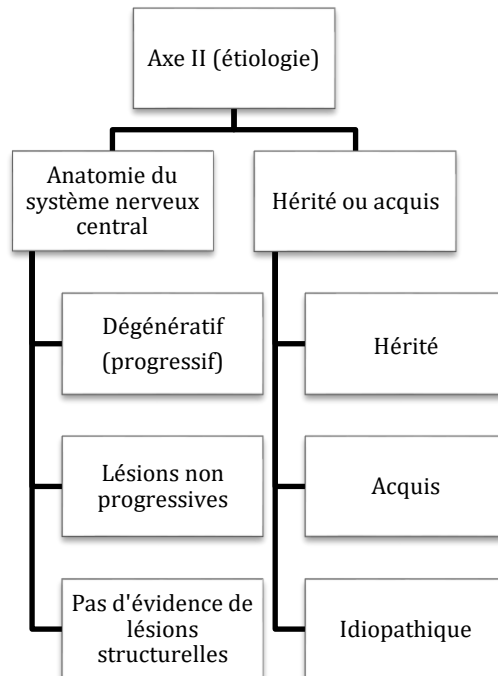
## INTRODUCTION

### Dystonies : définition et classification

Les syndromes dystoniques représentent le troisième plus fréquent mouvement anormal tout âge confondu, après la maladie de Parkinson et les tremblements. Chez l'enfant la dystonie est la pathologie du mouvement persistante la plus fréquente. La définition actuelle de la dystonie suppose la survenue d'un mouvement anormal caractérisé par des contractions musculaires intermittentes ou prolongées à l'origine de mouvements répétitifs ou de postures anormales. Le terme de dystonie est employé pour décrire à la fois un symptôme ou une maladie rentrant dans un ensemble de syndromes neurologiques. Le phénomène dystonique peut être alors soit isolé ou soit associé à d'autres signes neurologiques et extra-neurologiques. Cette définition est donc sémiologique, se référant à la dystonie-symptôme. Sous le terme de dystonie sont regroupées des anomalies du tonus musculaire, des mouvements anormaux de composante hyperkinétique et des postures anormales.

La classification de la dystonie se fait selon deux axes : l'étiologie et la phénoménologie clinique. L'étiologie est subdivisée en différentes sections : 1) la présence ou l'absence d'une anomalie structurelle ou dégénérative à l'imagerie 2) le caractère héréditaire ou acquis et 3) la nature idiopathique de la dystonie. La clinique quant à elle nous donne des informations concernant la distribution anatomique (généralisée, segmentaire, focale, multifocale), l'âge du début, le pattern temporel et les signes neurologiques et extra-neurologiques associés(1).





**Schéma n°1 : Classification de la dystonie selon deux axes(2).**

L'évaluation de la dystonie est complexe car la symptomatologie est hétérogène, variable dans le temps et il n'existe pas d'échelle applicable aux multiples formes de dystonies (dystonies isolées, combinées et complexes) tout en tenant compte des différentes étapes du développement psychomoteur pour les dystonies pédiatriques.

L'évaluation clinique de la dystonie se fait le plus souvent avec des échelles validées qui sont l'échelle de Burke-Fahn-Marsden (BFMDRS) ou encore l'échelle de Barry Albright (Barry-Albright Dystonia Scale) pour les dystonies généralisées ou segmentaire et la Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) pour les dystonies cervicales(3). Ces échelles évaluent le degré de sévérité motrice et fonctionnelle du syndrome dystonique. Ces échelles ne font pas la discrimination entre la composante phasique ou tonique de la dystonie et les postures dystoniques. Une grande partie des patients dystoniques ont d'autres anomalies à l'examen neurologique, dont d'autres mouvements anormaux (chorée, myoclonie, tremblement). Des échelles dites « composites » sont disponibles comme la « Abnormal Involuntary Movement Scale » ou encore la « Extrapyrimalidal Symptoms Rating Scale » mais la combinaison des échelles pour des symptômes très hétérogènes ne fait que compliquer la tâche de l'évaluateur(4).

La stimulation cérébrale profonde est une thérapie symptomatique améliorant un large spectre de symptômes : spasmes dystoniques, dyskinésies, postures dystoniques (dans une moindre mesure), de distribution différente (appendiculaire proximal versus distal, axial, cervical, crânien), douleurs associées, détresse respiratoire en rapport avec une dystonie laryngée, troubles de la déglutition en rapport avec la dystonie ou encore le tremblement, la chorée ou les myoclonies associés(5). Néanmoins, peu d'informations sont disponibles quant aux effets spécifiques devant cette variété de symptômes. C'est une des observations ayant motivé ce travail.

**Éléments clé :**

-grande hétérogénéité clinique, d'où importance de caractériser au mieux les syndromes dystoniques  
-absence de traitement médical efficace disponible ; on propose la stimulation cérébrale profonde, moyen thérapeutique symptomatique efficace mais variabilité de l'effet thérapeutique.

**Deux questions posées :**

-Est-ce que les anomalies structurales de la cible pallidale influencent la phénoménologie clinique ?  
-Est-ce que les anomalies structurales pallidales influencent la réponse à la stimulation cérébrale profonde ?

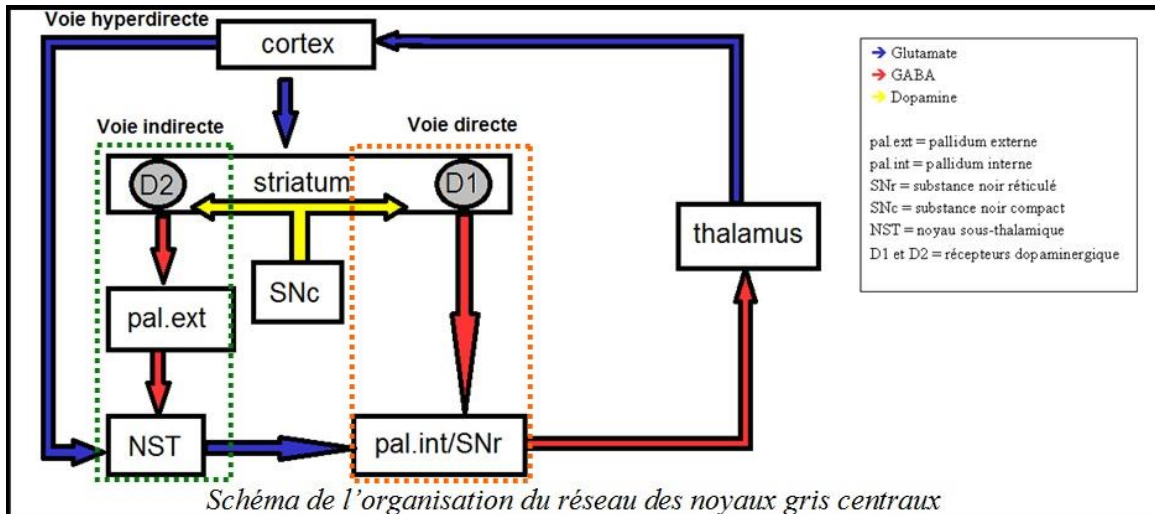
**Objectifs/Hypothèses :**

-Nous avons souhaité répertorier la phénoménologie dystonique et des mouvements anormaux associés, en administrant une grille conçue à cet effet.  
-Nous avons fait l'hypothèse qu'en fonction de la présence d'anomalies structurales du pallidum interne à l'IRM, nous pouvions isoler des clusters (pattern) de symptômes moteurs.

**Circuits moteurs et dystonie**

L'organisation des circuits moteurs est complexe, en boucles, elles-mêmes divisées en différents relais, impliqués dans la programmation, le transfert, le traitement de l'information motrice ou encore l'exécution des programmes moteurs. Les ganglions de la base, aussi appelés noyaux de la base, sont impliqués dans l'exécution et l'apprentissage moteur mais aussi dans le traitement des comportements humains ou des émotions. Si la dystonie était considérée comme une « maladie des noyaux de la base », des études d'imagerie structurale et fonctionnelle apportent de plus en plus d'argument en faveur d'un modèle de « pathologie de réseau » ou « de circuit » pour la dystonie, impliquant à la fois les voies cortico-thalamo-corticales (avec comme principaux relais sous corticaux les noyaux gris centraux) et cérébello-thalamo-corticales(6).

Concernant son anatomie, le pallidum est composé de deux parties, le GPe (le globus pallidus externe) et le GPi (le globus pallidus médial ou interne), lui-même subdivisé en GPi-m (médial) et GPi-l (latéral). Histo-chimiquement, les neurones pallidaux sont la plupart GABA-ergiques, donc avec des projections inhibitrices, se dirigeant en majorité vers le thalamus. Dans ce travail, nous nous intéresserons exclusivement au pallidum interne. La moitié postérieure du GPi (53% du volume) possède des fonctions sensori-motrices, la partie intermédiaire (29% du volume) des fonctions associatives et la partie ventrale (18% du volume) des fonctions limbiques. Cette subdivision fonctionnelle est importante car elle permet de mieux comprendre les conséquences pathologiques de cette structure et d'adresser les interventions de neurochirurgie fonctionnelle en fonction de la symptomatologie à traiter. Le GPi reçoit des entrées de différentes structures cérébrales incluant le striatum, le noyau sous-thalamique. La majorité des sorties du GPi vont au thalamus résumé et illustré dans le schéma qui suit:



**Schéma n°2 : Circuits des ganglions de la base, voie directe, indirecte et hyperdirecte<sup>1</sup>.**

A l'heure actuelle, les connaissances restent limitées quant à l'implication de ces différentes structures relais (cause, compensation ou épiphénomène) dans la physiopathologie des dystonies. La dystonie peut survenir par l'altération d'une ou plusieurs structures ou encore lors d'activités oscillatoires aberrantes au sein de ces réseaux. Des lésions du complexe striato-pallidal (putaminales postérieurs et du globus pallidus externe) ou encore thalamiques ont été décrites comme responsables de dystonies dont la physiopathologie comporte probablement des différences(7). Aucune étude n'a adressé de manière spécifique la relation entre des anomalies structurales spécifiques du GPi et les mouvements anormaux associés.

**Devant des arguments évidents d'ordre thérapeutique quant à l'implication du globus pallidus interne dans les syndromes dystoniques, nous avons décidé de démembrer la boucle motrice des circuits cortico-sous-corticaux et s'intéresser dans ce travail uniquement et spécifiquement au pallidum interne.**

<sup>1</sup> T'as de beau neurones tu sais [En ligne]. Paris : 2012. [Image], Schéma de l'organisation du réseau des noyaux gris centraux ; [modifié le 2 novembre 2012, cité le 5 mai 2018] ; [environ 1 écran]. Disponible : <http://tasdebeauneuronestusais.blogspot.com/p/les-pathologie-neurodegenerative-cest.html>



## Dystonie et stimulation cérébrale profonde

Hormis certains désordres neuro-métaboliques(9), il n'existe pas de traitement étiologique de la dystonie. Les traitements pharmacologiques ou encore les injections de toxine botulique permettent de soulager partiellement la symptomatologie mais modifient rarement l'évolution de la maladie et l'atteinte fonctionnelle liée à la dystonie. La SCP a été appliquée la première fois dans les années 90 à une patiente atteinte de dystonie généralisée réfractaire, comme dernier recours de traitement(10). Depuis, la SCP a été identifiée comme la thérapie la plus efficace dans la majorité des formes de dystonies généralisées et segmentaires ou encore focales (dystonies cervicales complexes)(11). Plusieurs cibles (noyaux moteurs du thalamus, globus pallidum interne et externe, noyau sous-thalamique) ont été proposées comme cible de la SCP mais le globus pallidum interne est actuellement la cible de référence dans le traitement des syndromes dystoniques, toute étiologie et phénoménologie confondues (12).

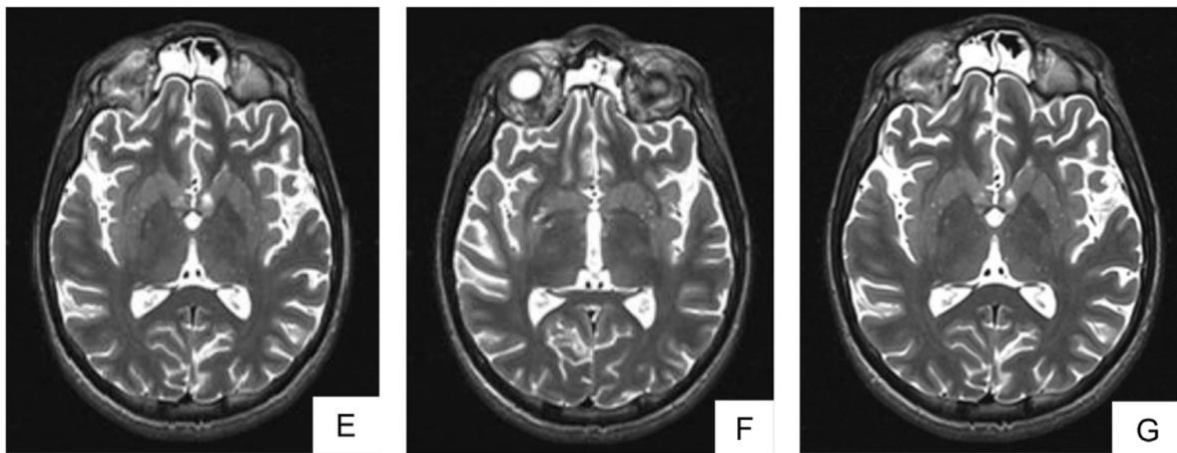
La compréhension des mécanismes d'action de la SCP dans la dystonie est très loin d'être achevée. « *Le fait que la stimulation cérébrale profonde puisse supprimer ou outrepasser l'activité pathologique oscillatoire du réseau au sein des boucles cortico-sous-corticales serait une des explications* » selon un article publié dans l'European Journal of Paediatric Neurology en 2017 »(13). Même si le mécanisme exact n'est pas élucidé, de nombreuses études ont démontré la nécessité d'une localisation très précise de l'électrode au sein de la cible motrice pallidale pour l'obtention de l'effet thérapeutique, ce qui prouve encore une fois le rôle du pallidum dans la modulation d'une symptomatologie dystonique. Une étude a récemment documenté sur une cohorte de patients porteurs de dystonie isolée que la principale cause de non réponse thérapeutique à la SCP était la position sous optimale de l'électrode dans la cible pallidale dans 50% des cas(14).

La présence d'une représentation somatotopique au sein du GPi peut également expliquer une corrélation entre la réponse à la SCP et les régions corporelles atteintes de dystonie. La modulation par stimulation cérébrale de la partie ventrale du pallidum interne sensorimoteur exercerait un effet anti-dyskinétique tandis que la stimulation plus dorsale (à proximité du GPe) pourrait être pro-dyskinétique, ceci ayant été démontré notamment dans la maladie de Parkinson(15).

**L'identification de facteurs pronostiques doit faire partie intégrante de toute démarche thérapeutique. Nous nous intéresserons donc à la caractérisation de la symptomatologie motrice et aux anomalies radiologiques du GPi afin d'identifier des facteurs pronostiques de réponse à la SCP.**

## Corrélations clinico-radiologiques dans la dystonie

Si par convention, il était considéré qu'il n'existe pas d'anomalie structurale dans la dystonie isolée (anciennement primaire(2)), des travaux de recherche en imagerie ont montré des changements de volume dans les ganglions de la base, avec diminution du volume notamment au niveau du noyau caudé et du putamen dans les dystonies cervicales(16). Des anomalies structurales des noyaux de la base, du thalamus, du cervelet, peuvent être rencontrées dans nombreuses dystonies acquises (encéphalopathie hypoxo-ischémique, ictère nucléaire) ou encore dans des maladies neurodégénératives (NBIA, encéphalopathies mitochondriales, d'autres maladies métaboliques)(9).

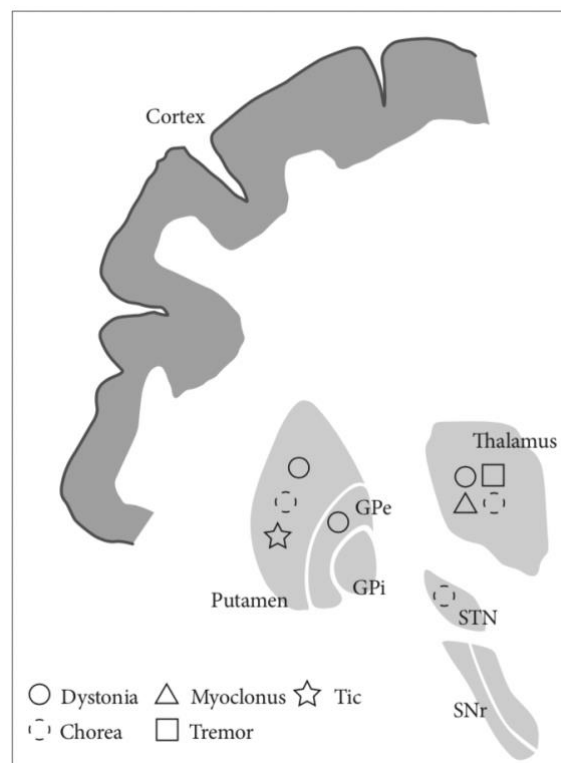


**Images n°1,2,3 :** Séquences T2\* transverses avec atrophie corticale, sous-corticale et hypointensité bilatérale du GPI chez un patient avec une mutation du gène GNAO1(17).

Les explorations en imagerie dans le cadre des syndromes dystoniques cherchent d'une part à exclure des anomalies structurales (dystonies acquises de causes statiques ou évolutives) et d'autre part, à évaluer et valider l'indication et la faisabilité chirurgicale d'une SCP. La question d'un lien entre anomalies qualitatives du GPI, la cible chirurgicale dans les syndromes dystoniques et la présence d'un certain phénotype moteur dystonique n'a pas été adressé, au mieux de notre connaissance. Pourtant, des altérations structurales pallidales sont présentes dans différents types de dystonies, plus volontiers dans le cadre des dystonies acquises (ictère nucléaire) ou encore secondaires à des maladies métaboliques (acidémie methyl malonique)(9). Actuellement quelques mutations génétiques donnent lieu à un phénotype moteur propre comme la mutation du gène « epsilon sarcoglycan » donnant une forme de dystonie myoclonique (DYT11, correspondant à une dystonie combinée, anciennement classée dans le groupe des dystonies-plus). Dans ce cas, on ne reconnaît pas d'anomalies structurales des noyaux gris associés.

Avec les progrès notamment en biologie moléculaire, de plus en plus de dystonies « idiopathiques » vont être reconnues comme monogéniques, en rapport avec des nouveaux gènes identifiés. Pour n'en citer que trois exemples : les dystonies à début pédiatrique en rapport avec des mutations souvent *de novo* dans le gène KMT2B, les encéphalopathies épileptiques en rapport avec des mutations dans le gène GNAO1 responsables de syndromes dystoniques et hyperkinétiques parfois très sévères ou encore les dystonies cervicales de l'adulte en rapport avec des mutations dans le gène GNAL(17). Des progrès en imagerie médicale permettront de mieux explorer et caractériser des éventuelles anomalies neuroradiologiques associés aux différentes formes génétiques de dystonies.

Des enregistrements neurophysiologiques pendant la procédure chirurgicale pour SCP ont permis d'établir des corrélations entre le pattern de décharge des neurones pallidaux et le phénotype moteur : « un pattern de décharge régulier du GPi corrélait avec un phénotype tonique/fixé » et « la fréquence de décharge du GPi montrait une corrélation positive avec le résultat de la SCP et l'étiologie »(18).



**Schéma n°3 : Corrélations anatomiques des mouvements anormaux après infarctus des NGC et des thalami (8).**

Des anomalies neuroradiologiques sont souvent documentées dans différentes maladies métaboliques ou neurodégénératives ou encore dans des encéphalopathies acquises statiques (encéphalopathie anoxo-ischémique, ictère nucléaire). La question d'un pattern moteur en rapport avec une distribution topographique des anomalies radiologiques au sein des ganglions de la base n'a été que rarement adressée.

Nous étudierons la corrélation entre la symptomatologie évaluée par une grille d'évaluation motrice du phénotype, les anomalies radiologiques du GPi et la réponse à la SCP.

## MATERIEL ET METHODE

### Type d'étude

Nous avons effectué une étude observationnelle rétrospective sur une cohorte ayant reçu un traitement neurochirurgical par stimulation cérébrale profonde pour un syndrome dystonique généralisé. Cette étude a été effectuée au CHUV (Suisse) et au CHRU de Montpellier et a été supervisée par le Professeur Jocelyne Bloch et la Doctoresse Laura Cif.

### Population

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

diagnostic de dystonie généralisée ; suivi pour traitement par stimulation cérébrale profonde pallidale interne bilatérale ; disponibilité d'un examen d'IRM encéphalique comportant des séquences pondérées en T1 et T2 afin de pouvoir étudier qualitativement le volume de la cible pallidale et les altérations de signal du noyau ; disponibilité d'enregistrements d'examens cliniques afin de pouvoir administrer **la grille d'évaluation motrice du phénotype (GEMP)**.

Ont été exclus de l'analyse les sujets dont les enregistrements vidéo n'ont pas permis de valider tous les items de la grille GEMP et les sujets n'ayant pas les séquences IRM disponibles.

### Données collectées

Les données ont été recueillies en se référant aux dossiers médicaux papier et informatique. Chez l'ensemble des patients inclus dans l'étude, les informations suivantes ont été recueillies : l'âge à la chirurgie, le genre, la présence d'antécédents périnataux, l'âge de début du syndrome dystonique, la durée d'évolution de la maladie, l'étiologie, la présentation clinique initiale et l'évolution, la sévérité du syndrome dystonique sur l'échelle BFMDRS motrice, le handicap fonctionnel du syndrome dystonique sur l'échelle BFMDRS fonctionnelle, le traitement pharmacologique en cours, les caractéristiques de la SCP à la dernière visite comprenant la cible anatomique et les paramètres de stimulation et finalement la description des anomalies radiologiques du pallidum interne (anomalies de signal et anomalies de volume). Les participants ont été informés des conditions de l'étude, notamment de l'utilisation des données récoltées et ont signé un consentement éclairé. Les données ont été collectées et utilisées également comme données « groupe contrôle » pour comparaison avec un groupe de patients porteurs de dystonies généralisées ayant développé au cours de l'évolution de leur maladie des épisodes d'orages dystoniques. L'étude a obtenu un avis favorable auprès du Comité de Protection des Personnes Sud Méditerranée (RO-2016/37).

### Évaluation du phénotype moteur

L'évaluation du phénotype moteur a été réalisée à partir d'enregistrements vidéo effectués lors du suivi, avec une évaluation systématique lors du bilan préopératoire pour stimulation cérébrale profonde. Nous avons conçu une grille d'évaluation motrice du phénotype (**GEMP, annexe n°2**) que nous avons appliqué aux enregistrements vidéo afin de décrire le phénotype moteur pour chaque sujet et permettre des comparaisons entre les sujets. La GEMP représente un complément à l'évaluation de la sévérité des syndromes dystoniques et à l'avenir, de la spécificité de la réponse des différents symptômes moteurs à la SCP.

La GEMP a été construite de la manière suivante :

**-condition de survenue** de la dystonie : repos, action ou au maintien d'une posture. Le score de 0 correspond à l'absence, le score 1 à la présence et le score 2 à la prédominance de la dystonie dans une de ces trois conditions.

**-caractéristique** du syndrome dystonique : dystonie hyperkinétique/phasique (0), dystonie tonique (1) ou posture dystonique (2).

**-distribution** de la symptomatologie dystonique au niveau des différents segments corporels, soit le tronc, les membres supérieurs, les membres inférieurs, la région bucco-faciale, et le segment cervical : absence de symptôme (0) ou présence de symptôme (1).

**-mouvements anormaux associés** bradykinésie, myoclonies, athétose, chorée, tremblement et ataxie : absence de symptôme (0) ou présence de symptôme (1).

L'utilisation de vidéos préopératoire et postopératoire permettaient de juger d'une éventuelle évolution du phénotype moteur.

## Méthodes statistiques

### Méthode A. Analyses qualitatives et descriptives

L'objectif est de parcourir les étapes suivantes :

Catégorie d'atteinte clinique à définir ;

Catégorie (anomalies / absences d'anomalies) à identifier visuellement à l'IRM ;

Statistiques descriptives afin de décrire la population étudiée

### Méthode B. Étude de corrélation entre les anomalies structurelles, la phénoménologie motrice (scores de Burke et catégories cliniques du GEMP) et la réponse à la stimulation cérébrale

### Méthode C : Etude prédictive entre les anomalies structurelles et la réponse clinique à la stimulation cérébrale

L'objectif est de procéder aux étapes suivantes :

Données cliniques et descriptives de la population

Etablir un modèle de machine learning afin d'identifier le poids de chaque variable expliquant le paramètre étudié

## RESULTATS

### A. Analyses qualitatives et descriptives

#### Données démographiques

Les caractéristiques cliniques des 40 sujets sont résumés dans le Tableau n°1. La cohorte comportait 21 femmes et 19 hommes. L'âge de début des symptômes variait entre 0,5 ans et 25 ans (moyenne, 7,5 ans). L'âge à la SCP variait entre 5 et 42 ans (moyenne, 15,5 ans). Dix-sept sujets avaient des antécédents familiaux positifs identifiés. L'étiologie des syndromes dystoniques est présentée dans le Tableau 1. Neuf sujets avaient une dystonie en rapport avec des mutations dans le gène *TOR1A* (DYT1), six autres en rapport avec mutation dans le gène *PANK2* et quatre sujets dans le contexte d'une encéphalopathie anoxique néonatale.

**Tableau n°1 : Données démographiques**

Caractéristique	Sujet avec syndrome dystonique (n=40)
<b>Moyenne d'âge début dystonie</b> (en années)	7,5
<b>Moyenne d'âge première SCP</b> (en années)	15,5
<b>Sexe</b>	
Homme	19
Femme	21
<b>Antécédent familial positif</b>	17
<b>Etiologie</b>	
Acquise (Anoxie)	4
TOR1A (DYT1)	9
PANK2 (PKAN)	6
Mitochondriale	2
Lesch Nyhan	1
THAP1 (DYT6)	1
KMT2B	1
Inconnue	16

#### Analyse vidéo par la GEMP

Le Tableau n°2 résume l'analyse des vidéos par la grille d'évaluation motrice du phénotype, GEMP. Dix-sept sujets présentaient une dystonie phasique/hyperkinétique, 17 autres une dystonie à prédominance tonique et 6 des postures dystoniques. Tous les sujets avaient une symptomatologie présente ou prédominante lors de l'action (26), 31 avaient des mouvements anormaux présents déjà au repos. On retrouvait chez l'ensemble des sujets une atteinte du tronc et des membres supérieurs. Seul un sujet

n'avait pas d'atteinte importante des membres inférieurs possible à documenter sur les évaluations vidéo et un autre n'avait pas d'atteinte cervicale.

**Tableau n°2 : Résumé de la GEMP**

Caractéristique	Sujet avec syndrome dystonique (n=40)
<b>Distribution</b>	
Généralisé	40
<b>Dystonie de repos</b>	31
<b>Dystonie d'action</b>	40
<b>Dystonie de posture</b>	37
<b>Caractéristique de la dystonie</b>	
Phasique/Hyperkinétique	18
Tonique	16
Posture dystonique	6
<b>Segments atteints</b>	
Tronc	40
MS	40
MI	39
Oro-facial	36
Cervicale	39
<b>Mouvements associés</b>	
Bradykinésie	15
Myoclonie	3
Athétose	2
Chorée	4
Tremblement	8
Ataxie	11

Les signes moteurs le plus souvent associés à la dystonie étaient représentés par la bradykinésie (37,5%), l'ataxie (27,5%) et le tremblement (20%).

### Enregistrements vidéo analysés

Le Tableau n°3 résume le nombre de vidéos pré/postopératoires analysées pour chaque patient. La moyenne de vidéos préopératoire par patient était de 1,35 et la moyenne de vidéos postopératoire était de 4,05.

**Tableau n°3 : Nombre vidéo pré/postopératoire**

<b>Nombre total d'enregistrements vidéos</b>	216
<b>Nombre de vidéos total préopératoires</b>	54
Moyenne des vidéos préopératoires par patient	1,35



<b>Nombre de vidéos total postopératoires</b>	162
Moyenne des vidéos postopératoires par patient	4,05

## Evaluation de la sévérité du syndrome dystonique par le score moteur de l'échelle dystonie Burke -Fahn- Marsden

### Scores M-BFMDRS et leurs évolutions

Le Tableau n°4 résume les scores pré- et postopératoires évalués par l'échelle motrice BFMDRS (score 0, patient asymptomatique, score 120, sévérité maximale). Les scores préopératoires variaient entre 22 et 108,5. Pour 3 sujets les scores préopératoires n'étaient pas disponibles. Les scores postopératoires à 6 mois variaient entre 0 et 56,5 ces scores n'étant pas disponibles pour 7 sujets. Les scores postopératoires à 12 mois variaient entre 0 et 58, 7 sujets n'ayant pas de scores disponibles. Les scores au dernier suivi variaient entre 0 et 81 avec, des scores manquants pour 11 sujets.

**Tableau n°4 : Score M-BFMDRS et évolution (score sur 120)**

<b>Moyenne Score M-BFMDRS</b>	
Préopératoire	57,8
A 6 mois	22,8
A 1 année	22,0
Dernier Score	30,7

### Anomalies structurelles pallidales internes à l'IRM

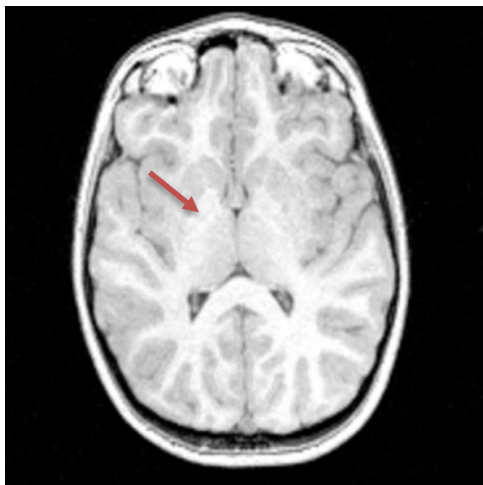
Le Tableau n°5 résume l'analyse qualitative des images IRM encéphaliques. Les séquences T1 étaient essentiellement analysées pour juger d'une éventuelle atrophie du GPi, alors que les séquences T2 permettaient d'apprécier les altérations de signal de ce noyau. Pour chaque patient le niveau de la coupe de référence autour de laquelle nous nous sommes déplacées afin d'analyser le pallidum interne sur toute sa hauteur se situait au niveau du plan commissure antérieure-commissure postérieure de l'encéphale (c.f. image n°1 et 2). Les données manquantes sont les suivantes : sur les 40 sujets, 4 n'avaient pas de séquences IRM T1 et T2 disponibles (patients opérés pour SCP avant 2000 et n'ayant pas de dossier d'imagerie informatisé). Sept sujets n'avaient pas de séquences T2 disponibles. Dix sujets présentaient une atrophie bilatérale des pallidums sur les séquences T1. Chez les sujets n'ayant pas une des deux séquences, d'autres critères ont également été considérés, tel l'étiologie, permettant de supporter les arguments en faveur ou défaveur d'anomalies morphologiques pallidales. On retrouvait chez 8 sujets un hyposignal bilatéral du GPi et chez 7 sujets hypersignal bilatéral sur les séquences T2.

**Tableau n°5 : IRM qualitatif**

<b>Caractéristique IRM du pallidum interne</b>	
<b>Séquence T1</b>	
Hyposignal gauche	7
Hyposignal droite	6
Hypersignal gauche	0
Hypersignal droite	0

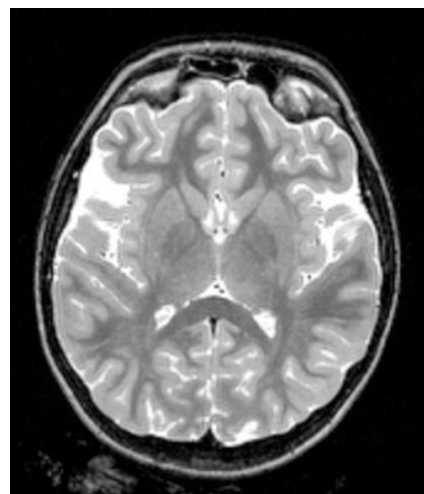
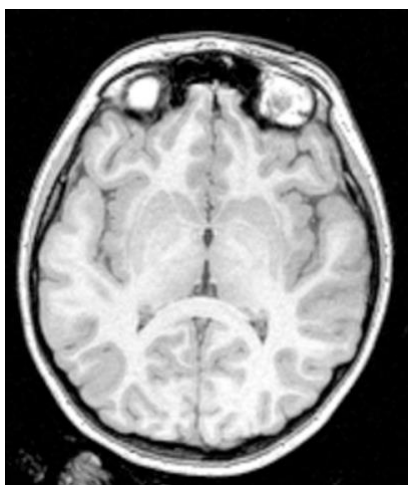


Atrophie gauche	10
Atrophie droite	10
<b>Séquence T2</b>	
Hyposignal gauche	8
Hyposignal droite	8
Hypersignal gauche	8
Hypersignal droite	8
Atrophie gauche	6
Atrophie droite	6



**Image n°4 : Séquence T1, coupe axiale transverse avec atrophie bilatérale du GPi, sujet n° 27.**

**Image n°5 : Séquence T2, coupe axiale transverse avec atrophie et hyposignal bilatéral du GPi, sujet n° 27, avec un syndrome dystonique d'origine inconnue.**



**Image n°6 : Séquence T1, coupe axiale transverse sans anomalies du GPi, sujet n° 16.**

**Image n°7 : Séquence T2, coupe axiale transverse sans anomalies du GPi, sujet n° 16, origine acquise (anoxie).**

## **B. Étude de corrélation entre les anomalies structurelles et la réponse à la stimulation cérébrale**

### **I.**

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés aux anomalies neuroradiologiques identifiées au niveau du globus pallidus interne, cible de la stimulation cérébrale profonde et la réponse à la stimulation cérébrale.

Dans la cohorte de 40 sujets, 21 sujets ne présentaient pas d'anomalie structurelles du GPi (groupe A), 15 sujets présentaient des altérations de volume ou de signal (groupe B). L'IRM de 4 sujets n'a pas pu être analysé (patients opérés avant 2000 et imagerie numérisée non disponible).

Nous avons effectué un test de Student (langage de programmation et le logiciel libre R) afin de comparer les scores moteurs préopératoires, les scores à un an de suivi sous SCP et les scores au dernier suivi entre les deux groupes A et B. Nous avons utilisé un t-test bilatéral. Nous n'avons pas identifié de différence significative ( $p=0,981$ ) pour les scores BFMDRS moteurs préopératoires (groupe A :  $58.12 \pm 15.01$  ; groupe B :  $58.28 \pm 16.2$ ). Nous en concluons que les anomalies pallidales internes n'influencent pas la sévérité des scores moteurs de la dystonie.

A un an de suivi sous SCP, nous avons trouvé une différence significative ( $p=0,0157$ ) entre les scores moteurs BFMDRS (groupe A,  $14.84 \pm 14.8$  ; groupe B :  $31,3 \pm 13.7$ ).

Au dernier suivi, nous ne pouvons pas conclure à une différence significative ( $p=0,434$ ) entre les deux groupes (groupe A :  $26.7 \pm 22.3$  ; groupe B :  $35.9 \pm 21.4$ ).

### **II.**

Dans cette partie du travail, nous nous sommes intéressés aux anomalies neuroradiologiques du globus pallidus interne, le phénotype moteur des patients porteurs de dystonie généralisée et, la réponse à la stimulation cérébrale.

Un nombre de 57 variables ont été utilisées pour expliquer le score moteur préopératoire (correspondant à la sévérité du syndrome dystonique avant traitement), tel qu'évalué par la partie motrice de l'échelle de dystonie de Burke-Fahn-Marsden, les scores moteurs à 6 mois (correspondant à la réponse thérapeutique initiale), le score à 1 an post-opératoire (correspondant à l'état d'équilibre sous SCP) et le dernier score moteur (exprimant la réponse clinique au long cours sous SCP et l'éventuelle aggravation neurologique de la maladie).

Vu la nature quantitative et surtout qualitative des variables décrivant au mieux ces scores, nous avons utilisé plusieurs algorithmes de machine learning supervisés et le logiciel H2O Flow Open Source.

Les algorithmes de machine learning testés sont les suivants :

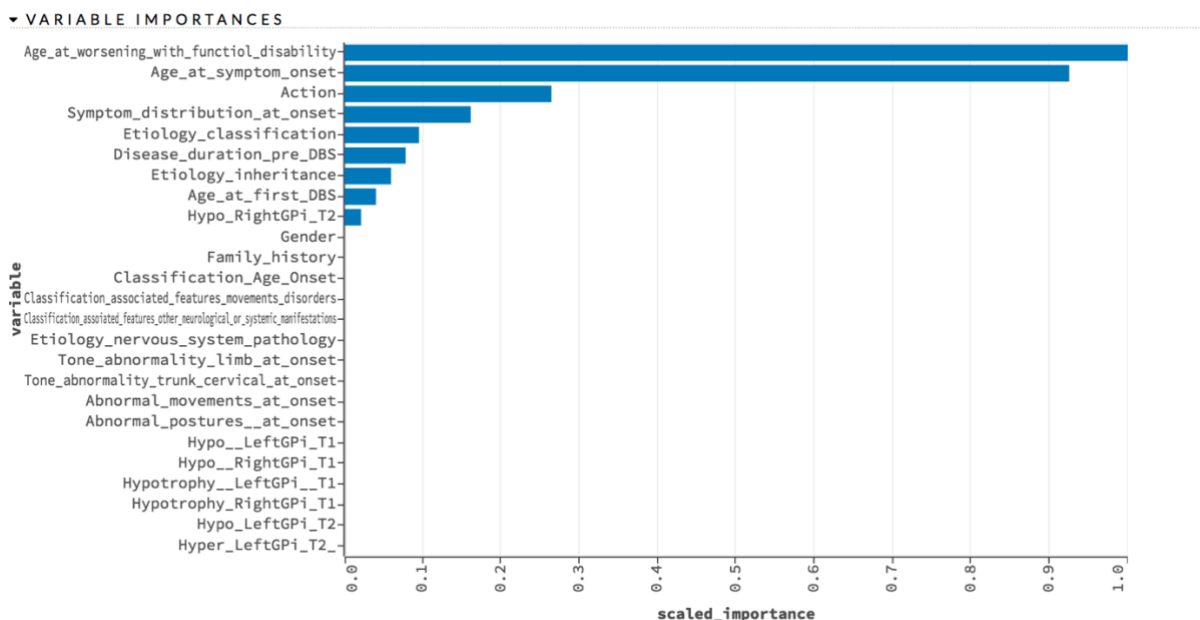
General Linear Model (GLM)  
DRF (Distributed Random Forest)  
XGBoost (Xtreme Gradient Boosting)  
StackedEnsemble

Nous avons retenu les modèles qui prédisent le mieux, en prenant en considération et en minimisant les différents types d'erreur (Mean Squared Error (MSE), Root Mean Squared Error (RMSE), Mean Absolute Error (MAE) et Root Mean Squared Logarithmic Error (RMSLE)), les scores moteurs préopératoires, les scores moteurs à 6 mois, les scores moteurs à 1 an et lors de la dernière évaluation.

## Facteurs prédictifs du score moteur préopératoire de l'échelle dystonie de Burke-Fahn -Marsden

Nous avons souhaité identifier des variables qui prédisent au mieux la sévérité préopératoire du syndrome dystonique. Pour cela, nous avons retenu l'algorithme de Gradient Boosting Machine.

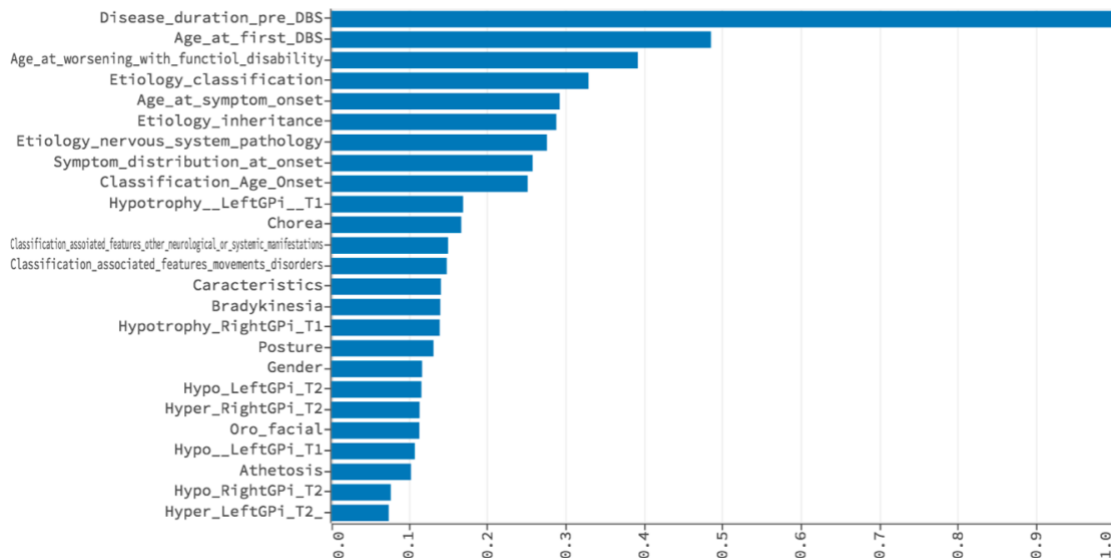
La sévérité de la symptomatologie motrice préopératoire est expliquée principalement par les variables suivantes : l'âge auquel la symptomatologie motrice a eu un retentissement fonctionnel (37%), l'âge de début des symptômes (35%), la composante d'action de la dystonie (10%), la distribution des symptômes dystoniques au début de la maladie (6%), la durée de la maladie avant la SCP (3,5%), l'âge à la première chirurgie (1,5%) ainsi que la présence d'anomalies de signales au niveau pallidal droit (0,8%).



## Facteurs prédictifs des scores moteur de l'échelle de Burke-Fahn-Marsden à 6 mois après la stimulation cérébrale profonde

De manière intéressante, le nombre de variables expliquant le score moteur à 6 mois, c'est-à-dire la réponse initiale à la SCP, est plus important qu'en préopératoire. Les principales variables expliquant ce score sont aussi très différentes de celles concernant le score préopératoire : la durée de la maladie avant l'intervention chirurgicale (pour 16%), l'âge à la chirurgie (8%), l'âge auquel la dystonie a été responsable d'un retentissement fonctionnel (6%), l'étiologie, l'âge au début des symptômes, les anomalies structurales cérébrales en dehors du GPi, la distribution de symptômes au début de la maladie, la modalité d'installation de la maladie et l'atrophie pallidale droite.

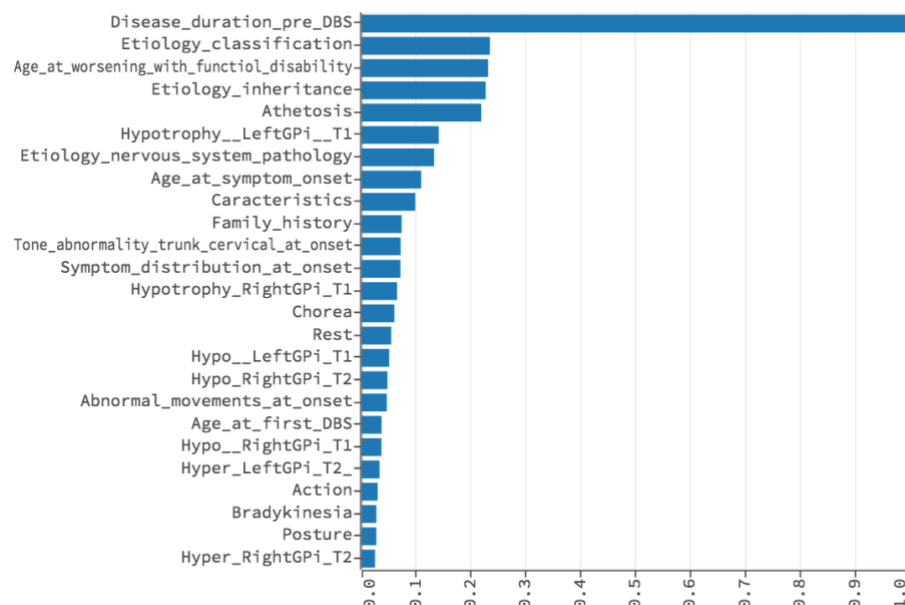
▼ VARIABLE IMPORTANCES



**Variables prédisant le score moteur de l'échelle de Burke-Fahn-Marsden à 1 an après stimulation cérébrale profonde**

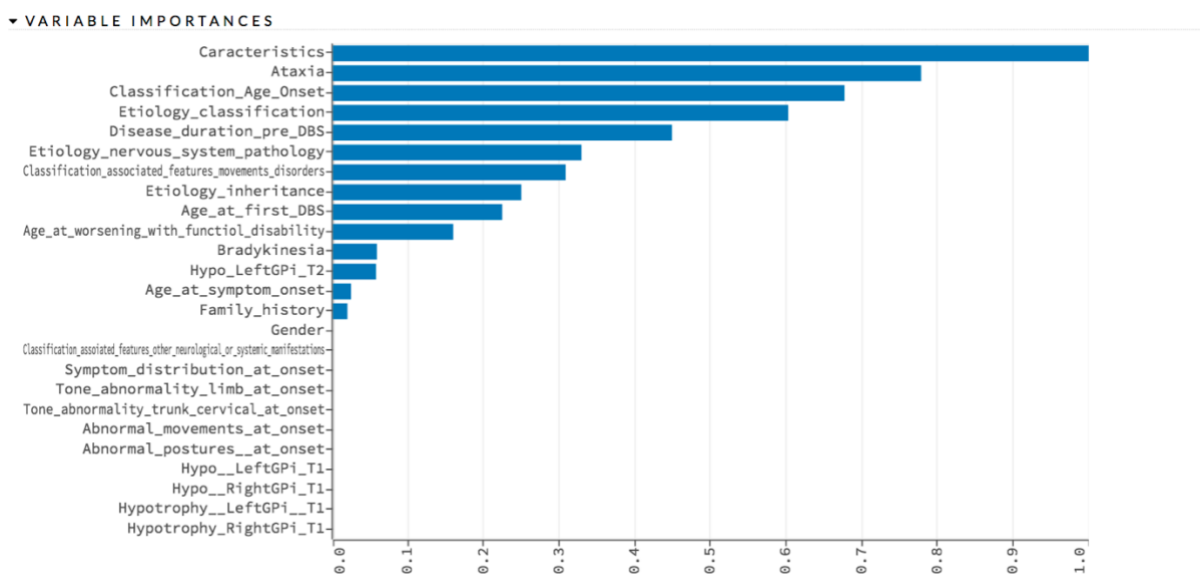
L'algorithme utilisé a été celui de Distributed Random Forest. Les variables qui expliquent au mieux les scores moteurs BFMDRS post-opératoires à un an, correspondant à l'état d'équilibre sous SCP sont les suivants : la durée de la maladie avant la chirurgie (30,8%), l'étiologie (7%), l'âge où la dystonie a été responsable de la présence d'un retentissement fonctionnel (7%), la présence d'une athétose associée (6,7%), l'atrophie de la cible pallidale gauche et les anomalies structurales telle que documentées par l'IRM.

▼ VARIABLE IMPORTANCES



## Variables prédisant le score moteur de l'échelle de Burke-Fahn-Marsden au dernier suivi sous stimulation cérébrale profonde

L'algorithme utilisé était celui de Gradient Boosting Machine. Les variables expliquant les scores moteurs au dernier suivi sont la modalité d'évolution de la dystonie (20%), la présence de signes associés (ataxie, 15,7%), l'âge au début de la dystonie (13,7%), l'étiologie (12,2%), la durée de la maladie avant la SCP (9%), les anomalies structurales documentées à l'IRM (6,6%) et les mouvements anormaux associés (6,2%).



## Analyse des Correspondances Multiples

L'analyse des correspondances multiples (ACM) est une technique descriptive visant à résumer l'information contenu dans un grand nombre de variables afin de faciliter l'interprétation des corrélations existantes entre ces différentes variables. On cherche à savoir quelles sont les modalités corrélées entre elles.

Dans cette section, nous utilisons l'ACM dans le but de détecter et représenter des corrélations représentées par des sous-groupes dans les variables suivantes :

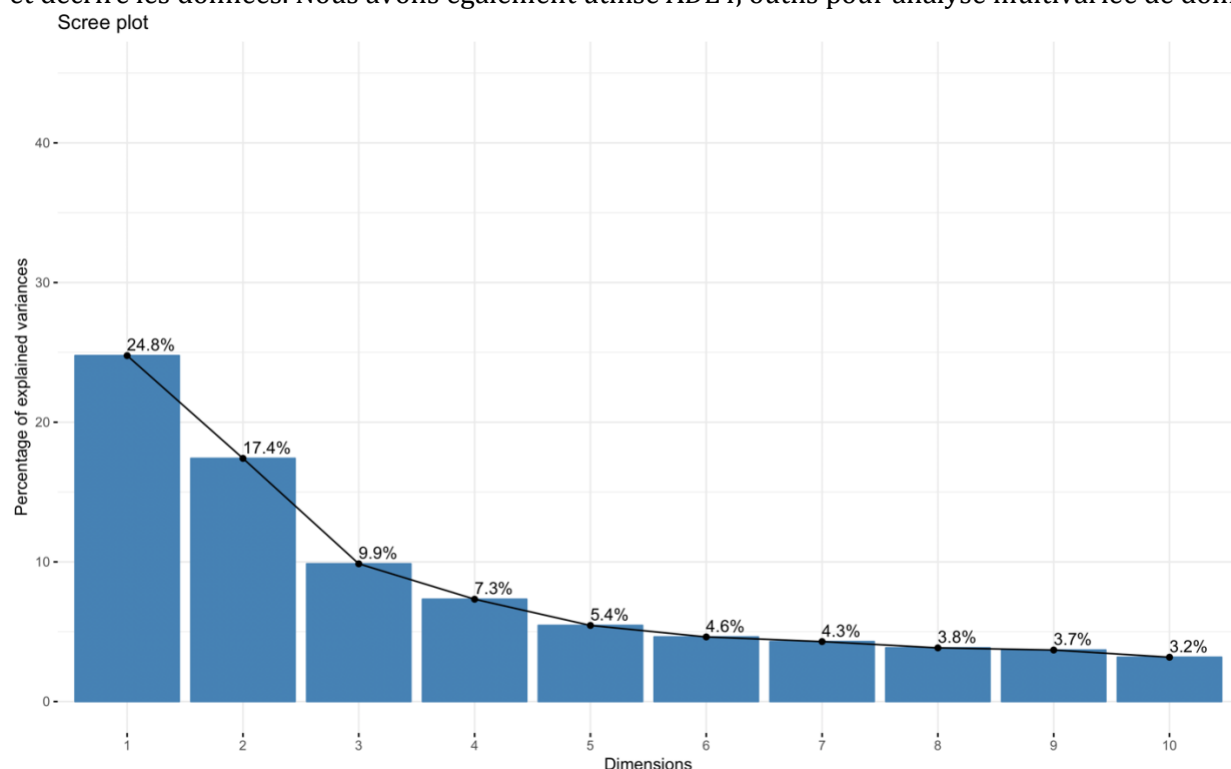
**-variables issues** de l'analyse des IRM : anomalies de signal du pallidal gauche ou droit ((hypo ou hypersignal sur les séquences pondérées en T1 et T2), atrophie des GPi telle que documentées sur les séquences pondérées en T1 surtout et, T2:

Hypo\_Gauche\_GP\_i\_T1,Hypo\_Droit\_GP\_i\_T1,Hyper\_Gauche\_GP\_i\_T1,Hyper\_Droit\_GP\_i\_T1,Hypotrophie\_Gauche\_GP\_i\_T1,Hypotrophie\_Droit\_GP\_i\_T1,Hypo\_Gauche\_GP\_i\_T2,Hypo\_Droit\_GP\_i\_T2,Hyper\_Gauche\_GP\_i\_T2,Hyper\_Droit\_GP\_i\_T2,Hypotrophie\_Gauche\_GP\_i\_T2,Hypotrophie\_Droit\_GP\_i\_T2.

**-variables issues** de la GEMP : dystonie de repos, d'action, posture dystonique, caractéristiques de la dystonie (tonique versus phasique), distribution de la dystonie (atteinte du tronc, des membres supérieurs, des membres inférieurs, bucco-faciale, cervicale) et la symptomatologie motrice associée (bradykinésie, myoclonie, athétose, chorée, tremblement, ataxie).

Les variables seront projetées et représentées sur un nouveau système d'axe choisi de telle manière que la majorité des variations soit concentrées sur les premiers axes. Les deux-trois premiers axes permettront d'expliquer la majorité des différences observées dans l'échantillon, les autres axes n'apportant qu'une faible part additionnelle d'information. L'analyse pourra se concentrer sur ses premiers axes qui constitueront un bon résumé des variations observables dans l'échantillon.

Nous avons utilisé le langage de programmation et logiciel statistique R (<https://www.r-project.org>) avec FactoMineR (Multivariate Exploratory Data Analysis and Data Mining) afin de résumer, visualiser et décrire les données. Nous avons également utilisé ADE4, outils pour analyse multivariée de données.



### Valeurs propres ou inerties de chaque axe Pourcentage des variances expliquées pour l'ACM

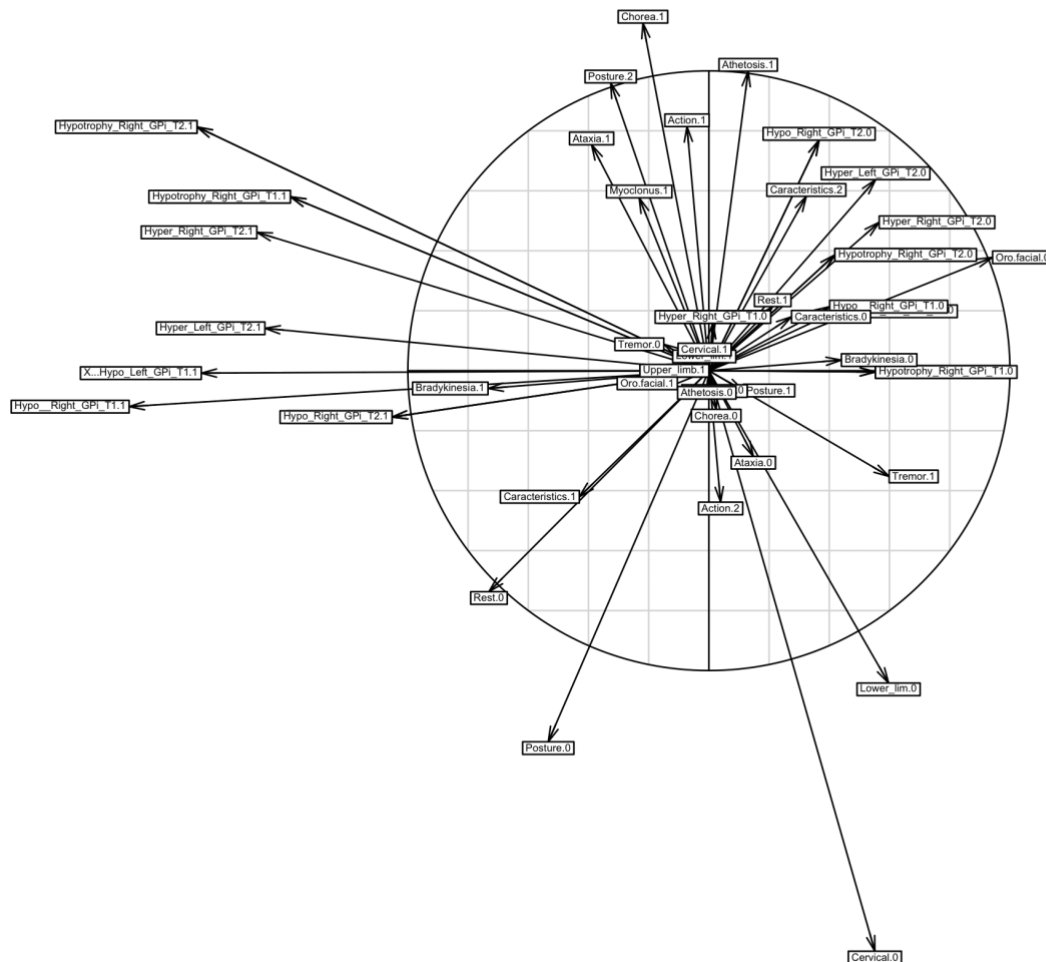
**Le résumé de l'ACM est la suivante (seulement 5 dimensions des 24 sont décrites) :**

L'inertie totale est de 1,026 et les deux premiers axes expliquent 33,9% des variations observées dans l'échantillon. Les valeurs propres (Eigen values) pour les 5 axes sont les suivantes : Axe 1 (0.23592), Axe 2 (0.11227), Axe 3 (0.09344), Axe 4 (0.07406), Axe 5 (0.06439).

L'inertie projetée (%) : Axe 1 (22.996), Axe 2 (10.943), Axe 3 (9.108), Axe 4 (7.219), Axe 5 (6.277)

L'inertie cumulative projetée : (%) : Axe 1 (23.00), Axe 1:2 (33.94), Axe 1:3 (43.05), Axe 1:4 (50.27), Axe 1:5 (56.54)

Pour comprendre la signification de ces différents axes, il importe d'identifier quelles sont les variables/modalités qui contribuent le plus à chaque axe. Une première représentation graphique est le cercle de corrélation des modalités.



### Cercle de corrélations des modalités sur les deux premiers axes Vecteurs des modalités selon les deux premiers axes

Les corrélations existantes entre les différentes variables étudiées concernent notamment les anomalies structurales pallidales, la présence d'une atteinte oro-faciale et la bradykinésie. Autrement dit, si les sujets ont des anomalies de signal ou une atrophie pallidale, ils sont plus susceptibles d'avoir une bradykinésie et une atteinte dystonique crânienne.

Une autre corrélation qui se déduit est celle entre l'absence d'anomalies neuroradiologiques pallidales et la présence d'une composante dystonique phasique, de repos et absence d'atteinte oro-faciale.



## DISCUSSION

Les syndromes dystoniques représentent un vaste groupe de pathologies du mouvement. La dystonie peut être isolée (symptôme unique) ou associée parfois à d'autres mouvements anormaux ou d'autres signes cliniques. Cette symptomatologie varie grandement d'un sujet à l'autre et au fil du temps pour un même individu, rendant surveillance et comparaisons, difficiles.

La stimulation cérébrale profonde représente à ce jour le traitement symptomatique de référence notamment pour les dystonies isolées généralisées, segmentaires ou focales, mais également pour certaines dystonies combinées (dystonies myocloniques) ou certaines formes acquises, telles que les dystonies tardives suivant la prise de neuroleptiques(11).

Le premier objectif de ce travail était de documenter le phénotype moteur des syndromes dystoniques chez des patients porteurs d'anomalies structurelles du globus pallidus interne, comparé à un groupe de patients qui ne présentent pas d'anomalies morphologiques qualitatives de cette structure. Le second objectif était d'évaluer l'impact des anomalies structurelles du GPi, structure de sortie des ganglions de la base et cible thérapeutique de choix, sur l'effet de la stimulation cérébrale profonde.

### Application et intérêt de la grille d'évaluation motrice du phénotype (GEMP)

Nous avons étudié une cohorte de 40 patients porteurs de syndromes dystoniques généralisés, avec une représentation homogène entre les hommes et les femmes et âge moyen de début des symptômes, 15.5 ans. L'évaluation du phénotype moteur était un des points clés dans ce travail. **L'utilisation de la GEMP** a permis de **standardiser et simplifier**, pour chaque sujet, **la symptomatologie motrice, dystonique et des autres mouvements anormaux associés**. A l'origine, la GEMP comportait d'autres items mais la grille a été restreintes aux items moteurs les plus représentatifs et aux mouvements anormaux le plus souvent associés. De plus, s'agissant d'une évaluation qualitative, à ce stade, la grille n'avait pas comme but d'évaluer la sévérité des symptômes.

L'analyse a été basée sur la reconnaissance visuelle des différents types de mouvements anormaux, parfois complexes, cette méthode étant forcément dépendante de l'expérience de l'examineur. Il était difficile de juger visuellement, sans pouvoir réaliser soi-même l'examen clinique, par exemple le type d'hypertonie observées sur les séquences visionnées ; on peut retrouver différents types d'hypertonie comme une spasticité (augmentation vitesse dépendante du tonus à mesure de la mobilisation d'un segment ) une hypertonie « rigide » ou plastique (tonus invariable à l'extension), ou encore une dystonie avec composante tonique, ces différents types d'hypertonie pouvant être souvent associés(19).

Un « porto folio » regroupant des vidéos typiques pour chaque mouvement et pour les caractéristiques de la dystonie (phasique, tonique, posture dystonique) permettrait de standardiser les évaluations afin de gagner en reconnaissance et donc en reproductibilité. Une des conclusions de ce travail est donc la nécessité de standardisation des enregistrements vidéo qui devrait aller au-delà de la capture de la phénoménologie dystonique, en proposant aussi la réalisation de séquences spécifiquement dédiées à la documentation des mouvements anormaux associés.

Une étude récente argumentait en faveur d'une évaluation multidisciplinaire (neurologue, neuropédiatre, neurométabolicien, neurogénéticien) pour la classification, l'étiologie et le traitement



des désordres de mouvements à début précoce. En effet, cela permet de diminuer le nombre de mouvements jugés comme « non-classés » et réajuster certains diagnostics d'un point de vue phénoménologique, syndromique et étiologique (20).

Si les tics, les tremblements et la dystonie représentent les mouvements anormaux les plus fréquents dans la population pédiatriques, l'évaluation des syndromes akinéto-rigide a reçu à ce jour, peu d'attention dans ce groupe d'âge. Leur documentation et suivi sous SCP reste d'autant plus important que la stimulation pallidale est rapportée comme pouvant être responsable, dans certains cas, de l'apparition d'une bradykinésie(21) (22) (23). Des efforts récents ont été déployés pour évaluer cette symptomatologie chez les patients porteurs de syndromes dystoniques, comme dans les syndromes PKAN(24).

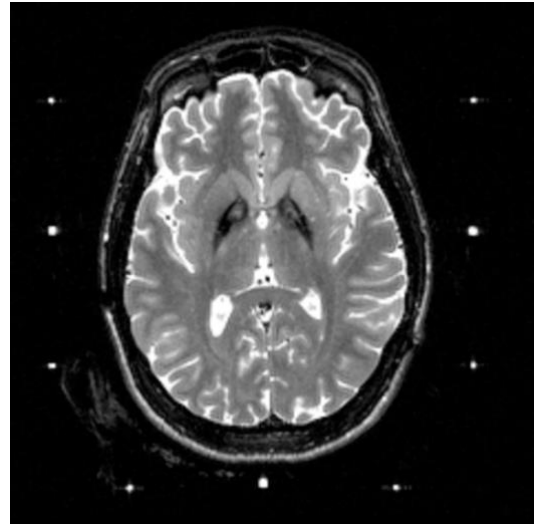
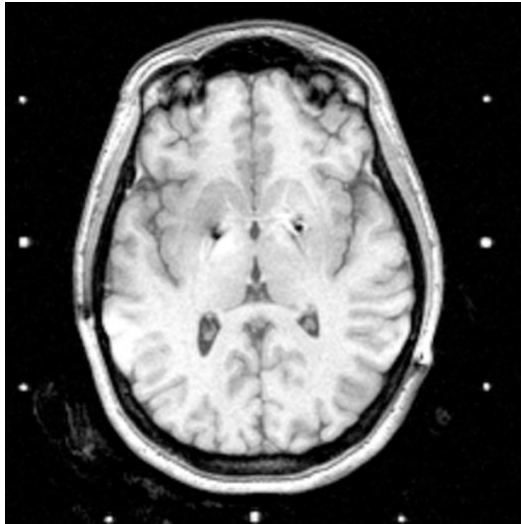
Dans ce travail, nous n'avons pas appliqué la GEMP de manière prospective (GEMP préopératoire versus GEMP pendant le suivi après la chirurgie). L'objectif était de répertorier, en se basant sur des enregistrements vidéo successifs disponibles, la symptomatologie dystonique et des mouvements anormaux associés et de les exprimer à travers une grille d'évaluation commune. A l'avenir, nous souhaitons tester l'application de la GEMP de manière prospective. La réponse à la SCP sera exprimée par la présence ou l'absence d'une variable donnée de la GEMP (par exemple, bradykinésie) sur l'évaluation préopératoire puis aux différents moments du suivi postopératoire. Un autre objectif serait d'étudier si la présence de certaines variables associées impacte le bénéfice global de la SCP sur la dystonie.

### **Analyse des IRM et corrélation des anomalies morphologiques avec le phénotype moteur**

Dû à la nature rétrospective de l'étude, nous avons proposé une analyse qualitative des anomalies morphologiques pallidales. Nous aurions souhaité effectuer une étude morphométrique, quantitative des GPi. Cette étude n'a pas pu être conduite pour plusieurs raisons : données non disponibles pour certains sujets, changements du protocole d'acquisition des images durant la période de recrutement des sujets (donc comparaison non réalisable entre les sujets) et des machines IRM sur lesquelles les acquisitions ont été réalisées.

Concernant les anomalies de signal pallidal, la subjectivité peut être évoquée et discutée. Néanmoins un des examinateurs ayant lu toutes les séquences IRM effectuées habituellement cet exercice dans le cadre du bilan d'opérabilité des patients avec un syndrome dystonique en vue d'une SCP mais aussi dans l'analyse de la position des électrodes au sein de la cible pallidale. L'appréciation du volume pallidal s'est fait également dans le contexte de la visée du GPi pour l'implantation des électrodes de SCP, avec l'évaluation du rapport taille électrode/taille du pallidum. Pour d'autres structures cérébrales, des altérations morphologiques sont régulièrement rapportées dans certains contextes syndromiques (notamment diminutions de volume des structures), sans pour autant disposer d'un référentiel pour valider ou invalider la notion d'atrophie. On retrouve par exemple fréquemment de l'atrophie cérébelleuse ou encore des altérations volumiques du putamen(25).

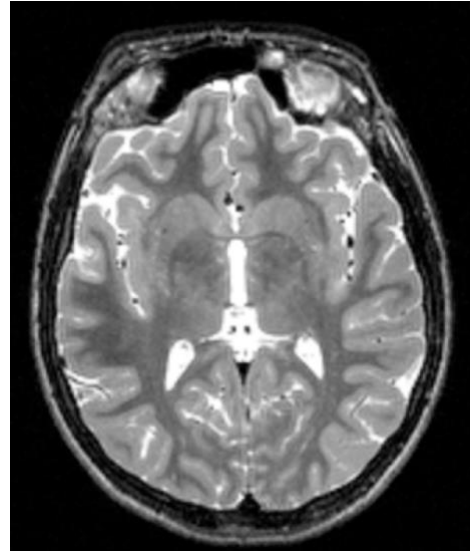
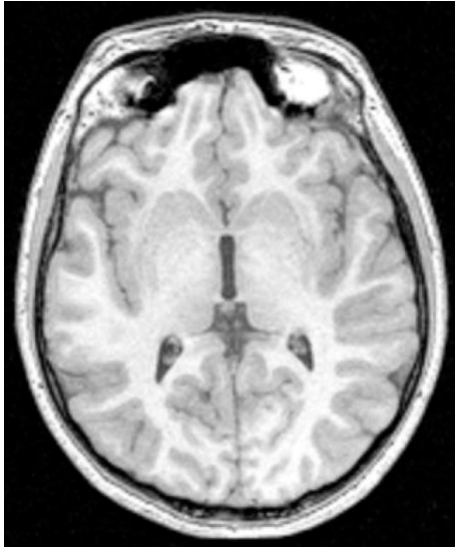
La délimitation des structures sous corticales utilisant les séquences pondérées en T1 reste un challenge, la raison principale étant le faible contraste matière grise-matière blanche dans les structures à haute contenu en fer comme les noyaux gris centraux. Des progrès récents en imagerie permettront l'amélioration de la classification automatique des tissus sous-corticaux à l'IRM(26). L'inclusion de ce type d'approche dans les protocoles d'IRM préchirurgicaux permettront d'améliorer la qualité des données et la réalisation d'études quantitatives.



**Image n°8 : Séquence T1, coupe axiale transverse avec atrophie et hyposignal bilatéral du GPI, sujet 14, dystonie généralisée tonique dominante à l'action et associé à de la bradykinésie.**

**Image n°9 : Séquence T2, coupe axiale transverse avec atrophie, hyposignal et hypersignal pallidal antérieur bilatéral du GPI, (et du globus pallidus externe), sujet 14, porteur d'un syndrome PKAN et présentant le signe des « yeux de tigre ».**

Dans une publication sur une cohorte Lausannoise de patients avec des mouvements anormaux post-AVC, les auteurs démontrent une corrélation entre des lésions post-AVC des noyaux gris centraux ou du thalamus et un phénotype moteur(8). Concernant les mouvements anormaux simples (par opposition avec les mouvements anormaux complexes), il a été documenté à travers des études d'imagerie structurale que des lésions du putamen et du pallidum peuvent causer des dystonies. D'autres relais des noyaux gris centraux peuvent provoquer une dystonie lorsqu'ils sont atteints, tel que le cervelet. Concernant les mouvements complexes, des tremblements peuvent survenir seuls ou en association notamment avec une dystonie lors de lésions thalamiques(27). Une dystonie myoclonique peut survenir dans le contexte d'altérations au niveau du noyau ventral intermédiaire et postérieur du thalamus(28). Le GPI quant à lui a été très peu étudié concernant ces anomalies de mouvements complexes. Dans notre travail nous avons pu démontrer que des anomalies de signal du GPI était plus fréquemment corrélé avec une atteinte oro-faciale de la dystonie et avec de la bradykinésie. Nous avons aussi trouvé que dans notre cohorte, 15 sujets avaient des anomalies structurales pallidales et que parmi eux 10 avaient une dystonie combinée et 5 une dystonie complexe.



**Image n°10 : Séquence T1, coupe axiale transverse avec atrophie bilatérale du GPI, sujet n°22, encéphalopathie anoxique néonatale, dystonie généralisée hyperkinétique/phasique dominante lors du maintien de posture, associée à de l'athétose et de l'ataxie.**

**Image n°11 : Séquence T2, coupe axiale transverse avec hypersignal du GPI droit.**

Des corrélations entre certaines causes monogéniques et phénotypes dystoniques spécifiques sont de plus en plus documentées. Une revue de littérature parue dans le *Current Neurology and Neuroscience Reports* en 2017 décrit des syndromes complexes liés au gène *KMT2B* se manifestant par une dystonie à début pédiatrique, touchant les membres inférieurs avec généralisation ultérieure ainsi qu'une atteinte importante oro-mandibulaire et laryngée(29). Un autre gène, *GNAO1*, est responsable d'encéphalopathie épileptique avec dystonie et chorée généralisée. La SCP a montré de bons résultats quant aux mouvements anormaux liés à ces deux gènes, contrairement aux dystonies parkinsoniennes à début rapide dues à des mutations du gène *ATP1A3*, pour lequel la SCP n'a démontré aucune efficacité(29). Des anomalies neuroradiologiques pallidales sont discutées dans le cadre des syndromes dystoniques en rapport avec des mutations dans les gènes *KMT2B* et *GNAO1* (c.f. image n° 1,2 et 3 en introduction). Il est donc primordial d'identifier des éventuelles causes génétiques des différents syndromes dystoniques, cela permettant d'incriminer certaines anomalies morphologiques dans la symptomatologie motrice et de dégager des facteurs pronostiques concernant les effets thérapeutiques de la stimulation cérébrale profonde.

### **Anomalies structurelles du GPI et réponse à la SCP**

Dans ce travail, nous n'avons pas documenté de différences significatives entre les scores de sévérité de dystonie préopératoire dans les groupes sans et avec anomalies radiologiques pallidales. Par contre, la présence d'altérations structurelles impactait la réponse thérapeutique à un an de suivi, avec une plus faible réponse thérapeutique dans le groupe de sujets présentant des anomalies morphologiques de la cible. Une précédente étude modélisant le volume pallidal dans un groupe de patients porteurs d'une dystonie généralisée isolée a montré une différence significative entre le volume pallidal dans le sous-groupe de patients modérément améliorés (60%) versus le groupe de patients très améliorés (amélioration supérieure à 90% à 1 an) dans un groupe de sujets porteurs de dystonies « primaires », isolées, tout cela en comparaison avec un groupe de sujets contrôle(30). Ces résultats apportent des

arguments en faveur de l'impact des anomalies structurelles de la cible sur le résultat thérapeutique de la SCP.

Au dernier suivi, nous n'avons pas mesuré de différences significatives entre les scores des deux groupes. Un biais à ce résultat pourrait être lié à la non disponibilité de ces scores pour un quart des sujets de la cohorte, aléa des études rétrospectives. L'absence de différence significative entre les deux groupes au dernier suivi pourrait néanmoins être expliqué par d'autres facteurs. Il a été rapporté dans la littérature par plusieurs études indépendantes que lors du suivi pour SCP, une proportion des patients porteurs de dystonies isolées ou acquises ayant initialement présenté une réponse favorable pouvait s'aggraver avec perte partielle du bénéfice thérapeutique initial de la SCP(31). Cette perte d'effet thérapeutique pourrait être en rapport avec l'évolution de la maladie sous-jacente ou encore avec les modalités d'administration de la SCP (32).

### **Variables expliquant la sévérité des syndromes dystoniques**

Les variables expliquant au mieux les scores de sévérité de dystonie ont été différentes entre les scores moteurs préopératoires, à 6 mois, un an et au dernier suivi sous SCP. La sévérité de la symptomatologie préopératoire a été expliquée surtout par l'âge auquel la dystonie a été responsable de la présence d'un retentissement fonctionnel, l'âge de début des symptômes, la distribution des symptômes au début de la maladie et la durée de la maladie. Nous pouvons avancer qu'un début précoce avec atteinte rapidement généralisée et retentissement fonctionnel précoce seront responsables d'une haute sévérité importante de la dystonie. Une étude récente rapportait que lors de débuts précoces (< à 5 ans) pour la dystonie, la généralisation des symptômes était la règle et le risque d'évolution vers des orages dystoniques le plus important(33). Par ailleurs, les dystonies pédiatriques sont connues pour le risque de généralisation(13). Dans notre étude, les anomalies neuroradiologiques du GPi n'expliquaient que dans une très faible mesure (<1%) la sévérité des symptômes avant traitement par SCP.

Les scores moteurs BFMDRS à 6 mois de suivi sous SCP, score correspondant à la réponse thérapeutique initiale dans la dystonie, ont été expliqués par un nombre de variables plus important que le score préopératoire. A 6 mois, les deux variables principales sont la durée de la maladie et l'âge à la chirurgie et influencent à elles seules jusqu'à 24 % du score moteur. D'autres variables concernaient l'âge de début de la maladie, les anomalies structurelles au-delà des anomalies pallidales ou encore l'atrophie pallidale gauche. Les principales variables expliquant les scores moteurs BFMDRS à un an, correspondant à l'état d'équilibre sous SCP étaient la durée de la maladie avant la chirurgie, l'étiologie, l'âge auquel la dystonie a été responsable de la présence d'un retentissement fonctionnel, la présence d'une athétose associée, l'atrophie de la cible pallidale gauche et les anomalies structurelles telle que documentées par l'IRM. Ces variables étaient donc relativement superposables à ceux à 6 mois post opératoire. Les variables expliquant les scores moteurs au dernier suivi étaient : la modalité d'évolution de la dystonie, la présence de signes associés, l'âge au début de la dystonie, l'étiologie, la durée de la maladie avant la SCP, les anomalies structurelles documentés à l'IRM et les autres mouvements anormaux associés.

Plusieurs études proposent certaines caractéristiques cliniques comme facteurs pronostiques de réponse à la SCP : l'âge de début, le statut génétique, l'âge à la chirurgie ou encore le score de sévérité motrice sur l'échelle BFMDRS. Le phénotype moteur a également été évoqué, avec la meilleure amélioration rapportée chez des patients présentant une composante phasique(34). La présence d'une dystonie isolée, qu'elle soit généralisée ou segmentaire représenterait un argument de réponse

favorable pour la SCP, surtout chez des patients ayant eu une durée d'évolution courte de la maladie. Les résultats de notre étude sont en partie concordants avec ces données de la littérature.

Kojovic et collaborateurs ont étudiés les différences physiopathologiques entre les dystonies isolées et acquises dans le contexte des lésions des NGC et du thalamus (35). Ils ont conclu sur des différences entre les anomalies électrophysiologiques entre les 2 groupes. Dans les dystonies "secondaires", acquises, causées par des anomalies structurelles, la réponse à un protocole de stimulation paire associée était normale, la plasticité corticale excessive n'étant pas nécessaire pour l'expression clinique de la dystonie. Dans cette étude, la fonction cérébelleuse n'était pas affectée dans les dystonies secondaires, démontrant que l'atteinte fonctionnelle du cervelet (conditionnement du réflexe de clignement) n'est pas un trait commun dans toutes les formes de dystonie. Ces résultats représentent des arguments supplémentaires pour étudier les rapports entre la symptomatologie dystonique, les changements structurels des différents relais des circuits moteurs et les anomalies pathophysiologiques sous-tendant ces différents types de dystonie. Leur meilleure compréhension permettra des approches thérapeutiques plus adaptées pour les différents types de dystonies. Il a été démontré que la stimulation cérébrale profonde du pallidum interne est efficace et améliore le score M-BFMDRS notamment dans les dystonies généralisées isolées(34). Peu d'études se sont intéressées aux phénotypes complexes de dystonie et leurs réponses à la SCP. Comme le montrait Carrechio et al, il existe une réponse variable à la SCP selon le gène incriminé et le phénotype moteur(29). Pour l'indication de SCP dans le cadre des mouvements anormaux, il faut considérer la dominance d'un type de symptômes. Des cibles alternatives au GPi, comme le noyau sous-thalamique, pour une dystonie isolée cervicale, ou encore le noyau ventral intermédiaire du thalamus dans les cas de dystonie sévère réfractaire associé à des tremblements, pourraient être proposés(36). L'étude des corrélations entre les différents phénotypes moteurs, les altérations structurelles des cibles thérapeutiques et des réseaux moteurs et la réponse à la SCP permettrait d'améliorer les indications et le rendement thérapeutique de ces thérapies invasives.

## CONCLUSION

La grille GEMP élaborée dans ce travail a permis de caractériser la phénoménologie des syndromes dystoniques ainsi que des mouvements anormaux associés. En parallèle nous avons documenté les atteintes structurales pallidales ainsi que la réponse à la stimulation cérébrale profonde. L'objectif était de pouvoir « isoler » le globus pallidus interne des circuits des noyaux de la base afin de pouvoir apprécier de son importance au sein de la symptomatologie dystonique combinée et de la réponse à la SCP.

A travers les données de la GEMP et l'analyse des anomalies du GPi nous avons pu identifier certaines corrélations entre ces anomalies et des éléments des phénotypes moteurs caractérisés dans ce travail. Chez les sujets porteurs de syndromes dystoniques, les anomalies structurales pallidales étaient plus susceptibles d'être associées à une bradykinésie, à une atteinte dystonique crânienne et à une réponse plus limitée à la SCP. De plus, un certain nombre de variables ont été identifiées afin d'expliquer les scores BFMDRS pré et postopératoires. La durée de la maladie avant l'intervention thérapeutique et l'âge auquel la symptomatologie motrice a eu un retentissement fonctionnel étaient les deux variables qui expliquaient au mieux ces différents scores. Ces variables pourraient servir lors de la sélection de patients pour une chirurgie d'implantation pallidale afin d'obtenir une balance risque/bénéfice la plus favorable.

Ce travail propose de la nouveauté dans le champ des échelles d'évaluation des syndromes dystoniques. En effet nous avons développé une grille qualitative complémentaire aux différents scores quantitatifs de sévérité déjà existants. Une des prochaines étapes pourrait être la réalisation d'une étude de reproductibilité intra et interindividuelle afin de faire valider la GEMP pour pouvoir l'utiliser dans le suivi en complément des échelles de sévérité permettant d'évaluer une symptomatologie plus large. Ceci permettrait donc d'appliquer la GEMP au suivi postopératoire pour évaluer l'évolution de la dystonie et plus particulièrement des mouvements associés.



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Albanese A, Giovanni MD, Lalli S. Dystonia: diagnosis and management. *Eur J Neurol*. 2019;26(1):5-17.
2. Albanese A, Di Giovanni M, Lalli S. Dystonia: diagnosis and management. *Eur J Neurol*. 23 juill 2018;
3. Albanese A, Sorbo FD, Comella C, Jinnah HA, Mink JW, Post B, et al. Dystonia rating scales: Critique and recommendations. *Mov Disord*. 15 juin 2013;28(7):874-83.
4. Thobois S, Taira T, Comella C, Moro E, Bressman S, Albanese A. Pre-operative evaluations for DBS in dystonia. *Mov Disord*. 1 juin 2011;26(S1):S17-22.
5. Ramdhani RA, Frucht SJ, Behnegar A, Kopell BH. Improvement of Isolated Myoclonus Phenotype in Myoclonus Dystonia after Pallidal Deep Brain Stimulation. *Tremor Hyperkinetic Mov* [Internet]. 9 mars 2016 [cité 4 janv 2019];6. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4790205/>
6. Jinnah HA, Neychev V, Hess EJ. The Anatomical Basis for Dystonia: The Motor Network Model. *Tremor Hyperkinetic Mov* [Internet]. 23 oct 2017 [cité 13 août 2018];7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5673689/>
7. Vidailhet M, Grabli D, Roze E. Pathophysiology of dystonia. *Curr Opin Neurol*. août 2009;22(4):406-13.
8. Park J. Movement Disorders Following Cerebrovascular Lesion in the Basal Ganglia Circuit. *J Mov Disord*. mai 2016;9(2):71-9.
9. Christensen CK, Walsh L. Movement Disorders and Neurometabolic Diseases. *Semin Pediatr Neurol*. 1 avr 2018;25:82-91.
10. Coubes P, Echenne B, Roubertie A, Vayssière N, Tuffery S, Humbertclaude V, et al. [Treatment of early-onset generalized dystonia by chronic bilateral stimulation of the internal globus pallidus. Apropos of a case]. *Neurochirurgie*. mai 1999;45(2):139-44.
11. Cif L, Hariz M. Seventy years of pallidotomy for movement disorders. *Mov Disord*. 1 juill 2017;32(7):972-82.
12. Houeto J-L, Yelnik J, Bardinet E, Vercueil L, Krystkowiak P, Mesnage V, et al. Acute deep-brain stimulation of the internal and external globus pallidus in primary dystonia: functional mapping of the pallidum. *Arch Neurol*. sept 2007;64(9):1281-6.
13. Cif L, Coubes P. Historical developments in children's deep brain stimulation. *Eur J Paediatr Neurol*. 1 janv 2017;21(1):109-17.
14. Pauls KAM, Krauss JK, Kämpfer CE, Kühn AA, Schrader C, Südmeyer M, et al. Causes of failure of pallidal deep brain stimulation in cases with pre-operative diagnosis of isolated dystonia. *Parkinsonism Relat Disord*. 1 oct 2017;43:38-48.
15. Krack P, Pollak P, Limousin P, Hoffmann D, Benazzouz A, Bas JFL, et al. Opposite motor effects of pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 1 févr 1998;43(2):180-92.
16. Pantano P, Totaro P, Fabbrini G, Raz E, Contessa GM, Tona F, et al. A transverse and longitudinal MR imaging voxel-based morphometry study in patients with primary cervical dystonia. *AJNR Am J Neuroradiol*. janv 2011;32(1):81-4.
17. Deep brain stimulation is effective in pediatric patients with GNAO1 associated severe hyperkinesia. *J Neurol Sci*. 15 août 2018;391:31-9.
18. V M MC. Differences in globus pallidus neuronal firing rates and patterns relate to different disease biology in children with dystonia.
19. Sanger TD, Delgado MR, Gaebler-Spira D, Hallett M, Mink JW, Task Force on Childhood Motor Disorders. Classification and definition of disorders causing hypertonia in childhood. *Pediatrics*. janv

2003;111(1):e89-97.

20. van Egmond ME, Eggink H, Kuiper A, Sival DA, Verschuuren-Bemelmans CC, Tijssen MAJ, et al. Crossing barriers: a multidisciplinary approach to children and adults with young-onset movement disorders. *J Clin Mov Disord.* 2018;5:3.
21. Blahak C, Capelle H-H, Baezner H, Kinfe TM, Hennerici MG, Krauss JK. Micrographia induced by pallidal DBS for segmental dystonia: a subtle sign of hypokinesia? *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. avr 2011;118(4):549-53.
22. Huebl J, Brücke C, Schneider G-H, Blahak C, Krauss JK, Kühn AA. Bradykinesia induced by frequency-specific pallidal stimulation in patients with cervical and segmental dystonia. *Parkinsonism Relat Disord.* juill 2015;21(7):800-3.
23. Wolf ME, Capelle HH, Bätzner H, Hennerici MG, Krauss JK, Blahak C. Hypokinetic gait changes induced by bilateral pallidal deep brain stimulation for segmental dystonia. *Gait Posture.* 2016;49:358-63.
24. Darling A, Tello C, Martí MJ, Garrido C, Aguilera-Albesa S, Vila MT, et al. Clinical rating scale for pantothenate kinase-associated neurodegeneration: A pilot study. *Mov Disord.* 2017;32(11):1620-30.
25. Simons C, Wolf NI, McNeil N, Caldovic L, Devaney JM, Takanohashi A, et al. A De Novo Mutation in the  $\beta$ -Tubulin Gene TUBB4A Results in the Leukoencephalopathy Hypomyelination with Atrophy of the Basal Ganglia and Cerebellum. *Am J Hum Genet.* 2 mai 2013;92(5):767-73.
26. Lorio S, Fresard S, Adaszewski S, Kherif F, Chowdhury R, Frackowiak RS, et al. New tissue priors for improved automated classification of subcortical brain structures on MRI. *NeuroImage.* avr 2016;130:157-66.
27. Kim J S. Delayed onset hand tremor caused by cerebral infarction. *Stroke.* 1 févr 1992;23(2):292-4.
28. Lehericy S, Vidailhet M, Dormont D, Piérot L, Chiras J, Mazetti P, et al. Striatopallidal and Thalamic Dystonia: A Magnetic Resonance Imaging Anatomoclinical Study. *Arch Neurol.* 1 mars 1996;53(3):241-50.
29. Carecchio M, Mencacci NE. Emerging Monogenic Complex Hyperkinetic Disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 30 oct 2017;17(12):97.
30. Vasques X, Cif L, Hess O, Gavarini S, Mennessier G, Coubes P. Prognostic value of globus pallidus internus volume in primary dystonia treated by deep brain stimulation. *J Neurosurg.* févr 2009;110(2):220-8.
31. Miyagi Y, Koike Y. Tolerance of early pallidal stimulation in pediatric generalized dystonia. *J Neurosurg Pediatr.* nov 2013;12(5):476-82.
32. Cif L, Ruge D, Gonzalez V, Limousin P, Vasques X, Hariz MI, et al. The Influence of Deep Brain Stimulation Intensity and Duration on Symptoms Evolution in an OFF Stimulation Dystonia Study. *Brain Stimul Basic Transl Clin Res Neuromodulation.* 1 juill 2013;6(4):500-5.
33. Nerrant E, Gonzalez V, Milesi C, Vasques X, Ruge D, Roujeau T, et al. Deep brain stimulation treated dystonia-trajectory via status dystonicus. *Mov Disord.* 2018;33(7):1168-73.
34. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto J-L, Krystkowiak P, Benabid A-L, Cornu P, et al. Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *N Engl J Med.* 3 févr 2005;352(5):459-67.
35. Kojovic M, Pareés I, Kassavetis P, Palomar FJ, Mir P, Teo JT, et al. Secondary and primary dystonia: pathophysiological differences. *Brain.* 1 juill 2013;136(7):2038-49.
36. Mehdorn HM. Deep brain stimulation for dystonia: review of the literature. *J Neurosurg Sci.* juin 2016;60(2):199-210.